

**PCT**

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

Bureau international



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : <b>A61K 7/48, 7/06</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/00109</b>  (43) Date de publication internationale: <b>7 janvier 1999 (07.01.99)</b>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR98/01313</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: <b>23 juin 1998 (23.06.98)</b></p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/07943 25 juin 1997 (25.06.97) FR</p> <p>(71) Déposant: <b>SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC [FR/FR]; 75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).</b></p> <p>(72) Inventeur: <b>STOLTZ, Corine; 250, rue Charenton, F-75012 Paris (FR).</b></p> <p>(74) Mandataire: <b>CONAN, Philippe; L'Air Liquide S.A., 75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).</b></p>		<p>(81) Etats désignés: <b>JP, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p><b>(54) Title: COMPOSITION COMPRISING A LIPOAMINOACID AND A TANNIN-RICH PLANT EXTRACT</b></p> <p><b>(54) Titre: COMPOSITION COMPRENANT UN LIPOAMINOACIDE ET UN EXTRAIT DE PLANTES RICHES EN TANNINS</b></p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention concerns a composition characterised in that it comprises as active principle, at least a compound of formula (I) or its topically acceptable salts, in which: R represents the characterising chain of a fatty acid, saturated or unsaturated, linear or branched, containing 3 to 30 carbon atoms; R<sub>1</sub> represents a characterising chain of an aminoacid and m ranges between 1 and 5, and the constituents of at least one extract and/or of at least one dye of plant raw materials rich in tannins (II). The invention is applicable in cosmetics.</p> <p><b>(57) Abrégé</b></p> <p>Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I), ou ses sels topiquement acceptables, dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et les constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins (II). Application en cosmétique.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Liberia	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## COMPOSITION COMPRENANT UN LIPOAMINOACIDE ET UN EXTRAIT DE PLANTES RICHES EN TANNINS

5 La présente invention a pour objet une nouvelle composition cosmétique de composés à structure lipoaminoacide, à activité germicide.

La plupart des problèmes liés à la peau tels que les pellicules, les comédon, les kystes, les « points noirs », ou toutes autres manifestations affectant l'esthétique du corps humain, sont liés à la présence de germes bactériens qui, notamment à cause de leurs 10 enzymes, induisent une réaction de celle-ci comme par exemple, une inflammation.

Parmi ces problèmes de peau, on peut citer l'acné, qui est une affection cutanée fréquente touchant, à la date de dépôt de la présente demande de brevet, environ cinq millions de personnes dans ce pays; la forme la plus fréquente est l'acné polymorphe juvénile qui apparaît à la puberté.

15 L'acné se déclenche au niveau du follicule pilo-sébacé en provoquant simultanément l'hyper kératinisation du canal pilo-sébacé, l'hypersécrétion sébacée ainsi que la prolifération bactérienne au niveau du follicule pilo-sébacé

20 L'hyper kératinisation du canal pilo-sébacé conduit à son obstruction, qui à son tour favorise l'implantation d'un germe retrouvé fréquemment dans cette pathologie: le Propionibacterium acnes.

25 L'hypersécrétion sébacée est un facteur constant au cours de l'acné; elle provient d'une sensibilité accrue de la glande sébacée aux androgènes, ce qui conduit à la sécrétion plus importante de sébum. En raison de l'hyper kératinisation du canal pilo-sébacé, l'élimination du sébum est gênée, voire empêchée, et cela induit la formation de comédon et de microkystes fermés. Le sébum ainsi accumulé dans un follicule devient alors un lieu de prolifération bactérienne. Le sébum, riche en triglycérides, est alors très rapidement dégradé en acides gras libres (AGL) par les lipases provenant des germes bactériens. Les acides gras libres ainsi formés, s'oxydent au contact de l'oxygène de l'air, notamment en peroxydes, qui entretiennent, voire aggravent, l'inflammation locale.

30 Que ce soit sur une peau saine ou acnéique, la flore bactérienne que l'on rencontre à la surface de celle-ci ou à l'intérieur des comédon est qualitativement la même: il s'agit de levures telles que Pityrosporum ovale et Pityrosporum orbiculare, de staphylocoques

tels que Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus capitis ou Staphylococcus hominis ou encore de propionibactéries telle que Propionibacterium acnes.

Propionibacterium acnes produit des lipases qui sont capables d'hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres. Les acides gras libres sont connus pour être 5 comédogènes, c'est à dire qu'il peuvent provoquer une hyperkératose folliculaire. Ainsi, la colonisation du follicule par ces bactéries détermine une autre source de matière comédogénique qui, par la suite, provoquera le développement de micro-comédons. Propionibacterium acnes est aussi responsable de l'accumulation de leucocytes neutrophiles et indirectement de lymphocytes mononucléaires, entraînant ainsi le 10 développement d'une inflammation et la mise en jeu d'une réponse immunitaire.

Les staphylocoques précédemment nommés colonisent aussi bien les peaux saines que les lésions acnéiques, dans lesquelles on les rencontre avec une fréquence comparable à celle de Propionibacterium acnes; 70 à 75% des comédons sont colonisés, soit par des staphylocoques, soit par des propionibactéries avec en moyenne  $10^4$  à  $10^5$  bactéries par 15 comédon. Le fait que les comédons soient ouverts (points noirs) ou fermés (microkystes) ne semble pas avoir d'influence qualitative sur la prolifération de ces deux types de bactéries. Staphylococcus epidermidis sécrète l'élastase, responsable des lésions d'élastolyse périfolliculaire.

Les Pityrosporum, tel que ceux précédemment nommés, sont présents en des 20 quantités du même ordre que les staphylocoques ou que les propionibactéries; bien qu'aérobies, on peut les rencontrer dans les couches profondes du follicule ainsi que dans les comédons fermés.

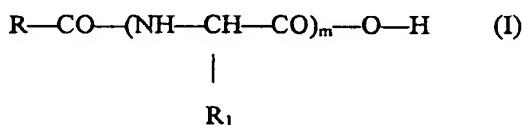
La demanderesse a donc cherché à développer une composition efficace contre les 25 méfaits provoqués par les germes présents sur la peau et notamment contre les méfaits provoqués par les enzymes qui entretiennent et développent le processus inflammatoire.

Les composés à structure lipoaminoacide, comme par exemple ceux décrits dans les demandes internationales de brevet publiées sous les numéros WO92/20647, WO92/21318, WO94/26694 et WO94/27561, sont, en raison de leur structure amphiphile, des vecteurs biologiques particulièrement intéressants en tant que régulateurs de la 30 physiologie cutanée et s'avèrent appropriés à de multiples applications, notamment en cosmétique.

Or, la demanderesse a trouvé que les compositions comprenant comme principes actifs, l'association de lipoaminacides avec certains extraits naturels de plantes, possédaient à la fois d'une part une activité germicide et anti-microbienne et d'autre part une activité anti-inflammatoire en inhibant des lipases, la 5-alpha-réductase, responsable 5 notamment de la production de sébum et en inhibant l'élastase. La demanderesse a aussi trouvé que cette activité était le résultat de la synergie entre ces deux familles de principes actifs.

L'invention a pour objet une composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I):

10



ou ses sels topiquement acceptables,

15

dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et les constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riche en tannins (II).

20

Par sel topiquement acceptable, on entend tout sel de l'acide de formule (I) biologiquement acceptable pour la peau et/ou les muqueuses, c'est à dire tout sel pouvant notamment régler le pH de la composition à une valeur comprise entre 3 et 8 et de préférence environ égale à 5, c'est à dire à un pH voisin de celui de la peau

25

Il peut s'agir notamment de sels alcalins tels que les sels de sodium, de potassium ou de lithium, de sels alcalino-terreux tels que les sels de calcium, de magnésium ou de strontium; il peut aussi s'agir de sels métalliques tels que les sels divalents de zinc ou de manganèse ou encore les sels trivalents de fer, de lanthane, de cérium ou d'aluminium.

30

Le composé de formule (I) présent dans la composition objet de la présente invention, peut être sous forme d'acide libre ou sous forme partiellement ou totalement salifiée.

L'expression « chaîne caractérisante » utilisée dans le cadre de la présente demande désigne la chaîne principale non fonctionnelle de l'acide gras ou de l'acide aminé considéré.

Ainsi, pour un acide gras répondant à la formule générale R-COOH, la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R.

Le radical R représente notamment un radical comportant de 5 à 22 atomes de carbone choisi parmi les radicaux pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, 5 undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, nonadécyle, eicosyle, uneicosyle, docosyle, heptadécényle, eicosényle, uneicosényle, docosényle ou heptadécadiényle ou décényle.

L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telles que décrite précédemment pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R-CO comporte de 7 à 22 10 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle, octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylèneoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaryle), eicosanoyle (arachidoyle), docosanoyle (behènoyle), octodécenoyle (oléyle), éicosénoyle (gadoloye), docosénoyle (érucyle), octadécadienoyle (linolèneoyle).

15 Dans une première variante préférée de la présente invention, dans la formule (I), le fragment R-CO (I) comporte de 7 à 12 atomes de carbone.

Pour un acide aminé représenté par la formule générale

$\text{H}_2\text{N-CHR}_1\text{-COOH}$ , la chaîne caractérisante sera la chaîne représentée par R<sub>1</sub>.

20 R<sub>1</sub> représente notamment la chaîne caractérisante d'un des acides aminés choisis parmi la glycine, lalanine, la sérine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la thréonine, larginine, la lysine, la proline, la leucine, la phénylalanine, l'isoleucine, lhistidine, la tyrosine, le tryptophane, l'asparagine, la cystéine, la cystine, la méthionine, lhydroxyproline, lhydroxylysine et lornithine.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telles que décrite précédemment pour laquelle, dans la formule (I), R<sub>1</sub> représente la chaîne caractérisante de la glycine, de lalanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

Par au moins un composé de formule (I), on indique que la composition selon l'invention peut contenir un ou plusieurs de ces composés.

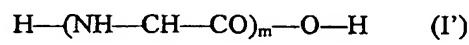
30 Dans la définition de la composition objet de la présente invention, les mots extrait et teinture sont utilisés dans leurs sens respectifs tels qu'ils sont établis dans l'édition de 1997 de la Pharmacopée Européenne ; les extraits (extracts) sont des préparations concentrées, liquides, solides ou de consistance intermédiaire, généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées. Les teintures

(tincturae) sont des préparations généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées.

Par extraits ou teintures de matières premières végétales riches en tannins, on désigne notamment les extraits ou teintures de rathania, de thé, de cannelle, de saule ou de hamamélis. Ces extraits ou teintures sont disponibles dans le commerce. Certains sont inscrits aux pharmacopées française et/ou européenne.

L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telle que décrite précédemment dans laquelle l'extrait ou teinture de matières premières végétales riches en tannins est un extrait de cannelle;

10 Les composés de formule (I) sont généralement obtenus par acylation de composés de formule (I')



15

ou de leur sels, eux-mêmes obtenus par hydrolyse totale ou partielle de protéines de toutes origines. Ces protéines peuvent être d'origine animale, telles que, par exemple, le collagène, l'élastine, la protéine de chair de poissons, la gélatine de poissons, la kératine ou 20 la caséine, d'origine végétale, telles que, par exemple, celles issues du soja, du tournesol, de l'avoine, du blé, du maïs, de l'orge, de la pomme de terre, du lupin, de la féverolle, de l'amande douce, de la soie, ou encore obtenues à partir de chorettes (algues unicellulaires), d'algues roses ou de levures.

25 Cette hydrolyse peut être réalisée par exemple par chauffage à des températures comprises entre 60 et 130°C d'une protéine placée dans un milieu acide ou alcalin.

Cette hydrolyse peut également être réalisée par voie enzymatique avec une protéase, couplée éventuellement à une post-hydrolyse alcaline ou acide.

Quand  $m$  est supérieur à 1,  $\text{R}_1$  représente plusieurs des chaînes caractérisantes des acides aminés, selon la protéine hydrolysée et le degré d'hydrolyse.

30 Dans une variante préférée de la présente invention, lorsque la composition ne comprend qu'un seul composé de formule (I),  $m$  est égal à 1 et lorsque la composition comprend un mélange de composés de formule (I), le degré moyen de condensation des acides aminés N-acylés dans ce mélange est inférieur à 2.

La réaction d'acylation permettant d'obtenir les composés de formule (I) précitée peut être réalisée par voie chimique en milieu alcalin (pH de 8 à 10) selon la réaction de Schotten Bauman ou par voie enzymatique et l'homme de métier pourra se reporter notamment à la référence Surfactant Science Series, volume 7, Anionic Surfactants, partie II, chapitre 16, pages 581 à 617 (Marcel Dekker - 1976).

D'une façon générale, le mode de réalisation actuellement préféré pour la préparation des composés lipoaminoacides de formule (I) comprend les étapes suivantes :

a) Acylation en milieu alcalin (pH 8 à 10) d'un excès de mélange d'acides aminés (mélange extemporané ou obtenu par hydrolyse complète d'une protéine) par un acide gras (ou un mélange d'acides gras), sous forme de chlorure d'acide ou d'anhydride.

Le rapport acides aminés/chlorure acide est de préférence de 1,05 à 1,30 équivalents.

La température d'acylation optimale se situe vers 80° C mais varie d'un acide aminé à l'autre entre 60 et 110° C.

15 La durée d'acylation dépend de l'équipement utilisé (taille, agitation); elle est de 2 heures environ pour une masse acylée de 500 kg et de 5 heures environ pour une masse acylée de 5 000 kg.

20 b) Cassage de l'acylat alcalin par acidification pour décanter les impuretés solubles dans l'eau et relarguer l'acylat organique acide (pH optimal de 0,5 à 3 selon les acides aminés).

c) Purification par lavage à l'eau ou avec addition d'électrolytes ou de co-solvant pour favoriser la décantation.

25 Outre les principes actifs, la composition selon l'invention comprend des véhicules minéraux ou organiques couramment utilisés dans la fabrication de compositions destinées à être formulées en préparations à usage cosmétique et/ou pharmaceutique; on peut citer par exemple l'eau, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'hexylèneglycol ou la glycérine.

30 La composition selon l'invention peut aussi comprendre une ou plusieurs bases de neutralisation couramment utilisée dans la fabrication de produits cosmétiques ; il s'agit par exemple du tris (trishydroxyaminométhane), du triéthylamine, de la lysine ou du méthyl glycine.

Dans un aspect préféré de la présente invention la composition telle que décrite précédemment comprend de 15 % à 60% et, plus particulièrement, de 20 % à 40 % en poids d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle le fragment R-CO comprend de

7 à 12 atomes de carbone, ou ses sels topiquement acceptables, et de 0,1% à 10% en poids et, plus particulièrement, de 0,5 % à 5 % en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou une teinture de matières premières végétales riches en tannins.

5 Selon la Pharmacopée Européenne, les extraits peuvent être sous forme d'extraits fluides, d'extraits mous ou fermes ou d'extraits secs.

Dans la définition précédente de la composition selon l'invention, les pourcentages pondéraux en constituants de l'extrait ou de la teinture correspondent aux pourcentages pondéraux en résidu sec, ledit résidu sec étant obtenu par évaporation du solvant et dessiccation dudit extrait ou de ladite teinture à des conditions opératoires 10 auxquelles l'altération des constituants est minime.

La composition telle que définie précédemment comprend notamment de 20 % à 40 % en poids d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, le fragment R-CO représente un radical octanoyle et m est égal à 1 et de 0,50 % à 5 % en poids de constituants d'un extrait de cannelle.

15 Comme cannelle, il y a par exemple la cannelle issue du cannelier de Ceylan (Cinnamomum zeylanicum).

La composition selon l'invention peut aussi comprendre de 0,1 % à 10 % en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

Dans un aspect préféré de la présente invention, la composition telle que décrite 20 précédemment comprend de 4 % à 20 % d'acide lauroyl glutamique, de 4 % à 20 % d'acide lauroyl aspartique, de 2% à 8% de lauroyl glycine et de 2 % à 8 % de lauroyl alanine, de 0,5 % à 5 % en poids de constituants d'un extrait de cannelle et de 0,5% à 5% d'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

Dans un autre aspect préféré de la présente invention, la composition telle que 25 décrite précédemment comprend en outre de 0,1 % à 10 % en poids de gluconate de zinc.

La composition, objet de la présente invention est préparée par des méthodes connues de l'homme du métier. En général, on introduit sous agitation, dans une composition comprenant au moins un composé de formule (I), au moins un extrait et/ou une teinture de matières premières végétales riches en tannins, en quantité appropriée pour 30 atteindre la concentration souhaitée dans la solution finale en constituants dudit extrait et/ou de ladite teinture. Si nécessaire, ou si désiré, ledit extrait et/ou la dite teinture sont préalablement dilués avant mélange.

La composition selon l'invention est utilisée en cosmétique. Comme le montrent les exemples suivants, la composition selon l'invention se caractérise de façon inattendue par une quadruple activité, anti-élastase, anti-lipase, anti-bactérienne et anti-5- $\alpha$ -réductase..

Ceci permet de l'utiliser notamment, pour apaiser et/ou protéger les peaux, sensibles, hydrater les peaux sèches, ralentir le vieillissement de la peau et /ou traiter les peaux à tendance acnéique; dans cette dernière indication la composition selon l'invention peut être utilisée comme traitement complémentaire au traitement médical de l'acné.

La composition selon l'invention est aussi utilisée pour la désinfection de la peau et des muqueuses. Dans ce cas il peut s'agir d'un simple acte d'hygiène corporelle ou d'un traitement complémentaire au traitement médical d'une infection.

La composition selon l'invention est aussi utilisée dans le traitement du cuir chevelu notamment comme actif antipelliculaire.

Ces utilisations constituent aussi en elles-mêmes un objet de la présente invention.

Selon l'utilisation, la composition telle que décrite précédemment est mise en œuvre à des concentrations différentes et dans une formulation appropriée à cette utilisation; de telles compositions cosmétiques se présentent habituellement sous forme de solutions aqueuses, de solutions alcooliques diluées, ou d'émulsions simples ou multiples, telles que les émulsion eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou eau dans huile dans eau (E/H/E). Comme formulation cosmétique on peut citer, les crèmes, les laits, les lotions, les lingettes, les gels douches les savons, les savons liquides, les sondais, les produits d'hygiène intime, ou les shampoings.

De telles formulations sont connues de l'homme du métier; leur préparation sont décrites, par exemple, dans les demandes de brevet publiées sous les numéros, WO92/06778, WO93/28204, WO95/13863, WO95/35089, ou WO96/22109.

L'invention a donc aussi pour objet une formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que décrite précédemment, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables, et notamment une formulation cosmétique sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

Comme composition auto-émulsionnable préférée, on peut citer le MONTANOV<sup>®</sup> 68 commercialisé par la société SEPPIC.

Le terme dilution employé dans ce qui précède, englobe dans son acceptation la plus large, toutes les étapes permettant de passer de la composition telle que définie précédemment à la formulation cosmétique destinée à être commercialisée.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique 5 est une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une formule moussante ou un shampooing antipelliculaire.

L'invention a particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,001% à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et 10 de 0,00005% à 1% en poids de constituants d'au moins un extrait (II) et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules, ou de hamamélis. et si désiré jusqu'à 1% de gluconate de zinc.

L'invention a tout particulièrement pour objet une formulation cosmétique 15 comprenant comme principe actif de 0,5 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I),



de 0,05 % à 0,2 % en poids de constituants d'un extrait de matière première végétale choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules, ou de hamamélis. et si désiré de 0,025% à 0,2% de gluconate de zinc,

20 et une formulation cosmétique comprenant comme principe actif de 0,001 % à 0,005 % en poids d'au moins un composé de formule (I),



de 0,0001 % à 0,005 % en poids de constituants d'un extrait de matière première végétale choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de 25 hamamélis. et si désiré de 0,0001 % à 0,0005% de gluconate de zinc.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### **EXEMPLES :**

##### **A) PREPARATION DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION**

30 1) Composition A

On mélange sous agitation les composés suivants :

. Lipacide® C8G commercialisé par la Société SEPPIC dont le principe actif est l'octanoyl glycine  
. butylène glycol

- . glycérine
- . Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) : quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;
- . Sepicide® HB (commercialisé par la Société SEPPIC)
- 5 . Eau.

On obtient ainsi une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,6 à laquelle on ajoute sous agitation une solution aqueuse d'un extrait sec de cannelle commercialisé par la Société ALBAN MULLER INTERNATIONAL ; le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre membrane (environ 3  $\mu$ ) pour obtenir la 10 composition A contenant environ :

- 25 % en poids d'octanoyl glycine ;
- 10 % en poids de glycérine ;
- 10 % en poids de butylèneglycol ; et
- 3 % en poids de constituants de l'extrait de cannelle.

15

## 2) Composition B

a) A un mélange constitué de 27,4 kg d'acide L-aspartique, 35,3 kg d'acide L-glutamique, 7,9 kg de L-alanine, 7,9 kg de glycine et 112,5 kg d'eau sont ajoutés 96 kg de lessive de potasse (50 %) afin d'obtenir un pH d'environ 10.

20

Un co-solvant facilitant l'acylation ultérieure peut être également ajouté à ce mélange.

On porte la température du mélange ainsi obtenu à 80° C, puis on coule simultanément sous agitation 110 kg de chlorure de lauroyle. La réaction dure 2 heures.

25

La "masse acylée" de 465 kg ainsi obtenue comprend un mélange d'acides aminés lauroylés, des acides aminés libres et d'acide laurique, ces composés étant sous forme de sel de potassium.

Le mélange de composés à structure lipoaminoacide peut être extrait de cette masse acylée en milieu très acide (pH d'environ 1) et à chaud (90° C) par exemple par la mise en œuvre du protocole suivant :

30

- ajustement du pH à une valeur de 1 par ajout d'une quantité appropriée (environ 125 kg) d'acide chlorhydrique à 30 %, à une température d'environ 80° C ;
- agitation du mélange ainsi obtenu 30 minutes à 90° C (température due à l'exothermie) ;

- décantation durant 30 minutes (les composés à structure lipoaminoacide restant dans la phase organique) ;

- soutirage des eaux acides que l'on rejette après neutralisation pour éliminer ainsi les acides aminés libres non acylés, le sel formé et le co-solvant ;

5 - lavage de la phase organique surnageante par de l'eau saline (10 % NaCl) ;

- soutirage de la phase aqueuse ;

- obtention d'une phase organique contenant plus de 70 % en poids du mélange suivant de composés à structure lipoaminoacide de formule (I) :

. Acide lauroyl glutamique 27 %

10 . Acide lauroyl aspartique 30 %

. Acide lauroyl glycine 6 %

. Acide lauroyl alanine 8 %

ainsi que des résidus de réaction, notamment :

. Acide laurique 15 %

15 . Eau 10 %

. Chlorure de sodium 1 %

. Co-solvant (propylène glycol) 3 %

b) A 155 kg de la phase organique obtenue à l'exemple 1, sont ajoutés sous agitation les composés suivants :

20 . Propylène glycol : 100 kg ;

. Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) :

quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;

. Sepicide® HB : 2 kg ;

. Eau : 200 kg.

25 . Aspartate mixte de potassium et de magnésium : 5 kg ;

Le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre poche (environ 3  $\mu$ ).

On obtient ainsi une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,7 à laquelle on ajoute une solution aqueuse d'un extrait de cannelle pour obtenir la composition B contenant environ :

30 - 25 % en poids du mélange de produits de formule (I)

- 3 % en poids de matière active, d'extrait de cannelle

- 1,25 % en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

On a aussi préparé les compositions suivantes :

Compositions	Produits de formule (I)	Extrait de cannelle
C	acide lauroyl glutamique 25 %	3 %
D	acide lauroyl glycine 25 %	3 %
E	acide lauroyl aspartique 25 %	3 %
F	acide lauroyl alanine 25 %	3 %
G	undécylènol glycine 25 %	3 %
H	octanoyl glycine 25 %	2 %

**B) MISE EN EVIDENCE DES PROPRIETES ANTI-ELASTASE DES  
5 COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.**

a) Principe du test :

On sait que l'élastase leucocytaire humaine (ELH) intervient dans un grand nombre de pathologies inflammatoires. Cette enzyme est en particulier capable de dégrader de nombreuses macromolécules telles que l'élastine fibreuse, certains types de collagène, 10 les protéoglycane, les glycoprotéines.

Pour cette raison, l'élastase leucocytaire humaine constitue l'un des maillons de la chaîne des réactions accompagnant un phénomène d'inflammation.

Le blocage de cette enzyme par un effet anti-élastase permet donc d'empêcher la dégradation des molécules précitées et donc d'inhiber le processus de l'inflammation.

15 Les propriétés anti-élastasiques d'un produit donné peuvent être mises en évidence par un test in vitro, réalisé avec un spectrophotomètre, en utilisant une substance support susceptible de se dégrader en se colorant, au contact de l'élastase leucocytaire humaine.

Une telle substance peut être par exemple la N-méthoxysuccinyl-alanine-20 proline-valine-para-nitroanilide, substance normalement incolore qui libère, par hydrolyse par l'élastase leucocytaire humaine, un produit coloré, la para-nitroaniline, dont la cinétique d'apparition peut être suivie par spectrophotométrie à 410 nm.

La réaction est réalisée dans un spectrophotomètre thermostaté à 25°C, disposant d'un passeur d'échantillons. Toutes les cinétiques sont réalisées au minimum trois 25 fois, la moyenne et l'écart-type étant alors calculés pour les trois valeurs obtenues.

La présence d'une molécule à activité anti-élastasique se traduit par une limitation de l'apparition du produit coloré et l'effet anti-élastasique peut être alors calculé par rapport à une courbe témoin obtenue en l'absence de ladite molécule.

Il existe ainsi une corrélation entre le pourcentage d'inhibition de l'apparition du produit coloré par le composé testé et le pourcentage d'inhibition de l'élastase leucocytaire humaine.

Le pourcentage d'inhibition ainsi calculé est également représentatif de l'activité apaisante du composé testé.

b) Résultats obtenus

Les compositions A et H sont diluées dans l'eau pour obtenir les compositions A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub> ayant les concentrations en principe actives suivantes :

	octanoyl glycine	extraits de cannelle
A <sub>1</sub>	0,625 %	0,0755 %
A <sub>2</sub>	0,002 %	0,00025 %
A <sub>3</sub>	0,0015 %	0,00018 %
H <sub>1</sub>	0,625 %	0,050 %
H <sub>2</sub>	0,002 %	0,00016 %
H <sub>3</sub>	0,0015 %	0,000125 %

Les pourcentages d'inhibition de l'élastase sont les suivants :

	% inhibition
Composition A <sub>1</sub>	100 %
Composition A <sub>2</sub>	70 %
Composition A <sub>3</sub>	54 %
Composition H <sub>1</sub>	100 %
Composition H <sub>2</sub>	55 %
Composition H <sub>3</sub>	43 %
Octanoyl glycine à 0,625 % seul	5 %
extrait de cannelle à 0,00025 %	60 %
extrait de cannelle à 0,00018 %	43 %
extrait de cannelle à 0,00016 %	43 %
extrait de cannelle à 0,000125 %	33 %
extrait de cannelle à 0,2 %	100 %

5 Ces résultats montrent qu'à des concentrations pour lesquelles le lipacide® C8G n'a aucune activité inhibitrice de l'élastase, et pour lesquelles la cannelle a une activité limitée (de 33 % à 60 %) ; la combinaison des deux présente de façon inattendue une activité supérieure.

### C) MISE EN EVIDENCE DES PROPRIETES ANTI-5 $\alpha$ -REDUCTASE DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.

10 a) Principe du test

Les enzymes du type 5-alpha-réductase transforment la testostérone en 5-déhydrotestostérone (5-HT). L'activité de la 5-alpha-réductase est importante sur la peau, dans les zones périnéales. Elle est présente dans les glandes sébacées et les glandes apocrines (sueur), dans les kératinocytes et les fibroblastes.

15 La testostérone marquée au carbone 14 est incubée en présence de microsomes de peau humaine, préparée selon la méthode décrite par VOIGT et al. (1970) J. Biol. Chem., 245, 5594-5599, en absence et en présence du composé à tester ou en présence de finastéride, utilisée comme molécule inhibitrice de référence.

20 Après extraction et séchage des stéroïdes, chromatographie et quantification de la transformation NADPH-dépendante de la  $^{14}\text{C}$  testostérone, les résultats des essais sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'activité 5-alpha-réductase.

b) résultats

En mettant en oeuvre ce test avec une composition selon l'invention contenant du lipacide C8G et un extrait de cannelle, on a observé une synergie entre ces deux produits.

25 En mettant en oeuvre ce test avec une combinaison lipacide C8G et gluconate de zinc, on a aussi observé une synergie inhérente à la combinaison de ces deux composés pour cette activité.

30 Pour cette activité, il est donc avantageux de combiner les composés de formule (I) avec des extraits de matières premières végétales riches en tannins et/ou du gluconate de zinc.

D) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-LIPASE DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.

5           a) Principe du test

Il s'agit du dosage des acides gras libres obtenus par dégradations des triglycérides par la lipase.

Dans un tube, on met en présence une quantité connue de triglycérides (« Lipase Substrate » commercialisé par la Société SIGMA), une quantité connue de lipase (« Enzyme Control 2E » commercialisé par la Société SIGMA), et la composition à tester. 10 Après une période d'incubation de trois heures à 37°C, on stoppe la réaction enzymatique et l'on dose les acides gras libres formés par titrage avec de la soude 0,05 M. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'enzyme par la composition considérée en le comparant avec un essai témoin.

15           b) résultats

On a dilué au 1/15<sup>e</sup> dans l'eau la composition A pour obtenir la composition A<sub>4</sub> ayant les concentrations en principe actif suivantes :

. octanoyl glycine : 1,6 %  
. extrait de cannelle : 0,19 %.

20           Alors que l'octanoyl glycine à 1,6 % conduit à un pourcentage d'inhibition de 44 % et que l'extrait de cannelle à 0,19 % conduit à un pourcentage d'inhibition de 16 %, la composition A<sub>4</sub> conduit à un pourcentage d'inhibition de 71 %, tandis que la simple addition des effets donnerait 60 % d'inhibition.

Ceci démontre bien la synergie existant entre les deux principes actifs.

25           On a constaté que dans les mêmes conditions opératoires, une solution à 0,13 % de gluconate de zinc conduit à un pourcentage d'inhibition de 40 % et que la combinaison octanoylglycine (1,6%) gluconate de zinc (0,13 %) conduit à un pourcentage d'inhibition de 95 %.

30           Cet essai montre l'avantage qu'il y a, à utiliser des compositions selon l'invention contenant à la fois des composés de formule (I), des extraits de matières premières végétales riches en tannins et/ou du gluconate de zinc.

**E) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE SELON L'INVENTION.**

a) On a déterminé la concentration minimum inhibitrice à pH5 en composition 5 selon l'invention de la croissance des souches suivantes :

- Propionibacterium acnes
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis.

On obtient les résultats suivants :

	(I) octanoyl glycine seul	(II) extrait de cannelle seul	(I) + (II) combinaison des produits
P. acnes	0,5 %	2 %	0,25 % (I) + 0,5 % (II)
Staph. aureus	0,25 %	2,5 %	0,10 % (I) + 0,5 % (II)
Staph. epidermidis	0,20 %	2 %	0,10 % (I) + 0,25 % (II)

10

Ces résultats font apparaître une synergie de l'activité anti-microbienne inhérente à la combinaison des produits (I) et (II).

b) On a déterminé la concentration minimum inhibitrice à pH5 de la croissance des mêmes souches pour une combinaison octanoyl glycine + gluconate de zinc.

15

On obtient les résultats suivants :

	(I) octanoyl glycine seul	(III) gluconate de zinc seul	combinaison (I) + (III)
P. acnes	0,5 %	1 %	0,15 % (I) + 0,25 % (III)
Staph. aureus	0,25 %	0,5 %	0,005 % (I) = 0,20 % (III)
Staph. epidermidis	0,20 %	0,5 %	0,1 % (I) + 0,20 % (III)

Ces résultats font apparaître une synergie de l'activité anti-microbienne inhérente à la combinaison des produits (I) + (III).

Ces essais montrent l'avantage qu'il y a, à combiner dans une même formulation 5 un produit de formule (I) et un extrait de matières premières végétales riches en tannins et/ou du gluconate de zinc.

#### F) PREPARATION DE FORMULATIONS COSMETIQUES

**Exemple 1:** Soin pour les peaux grasses et à tendance acnéique.

10

##### FORMULE

15

A	MONTANOV® 202 (Arachidyl behenyl alcohols & Arachidylglucoside - SEPPIC)	3.00%
B	Eau Composition A	q.s.p 100 % 4.00 %
C	Dimethicone Isohexadecane	4.00 % 8.00 %
D	SEPIGEL® 305) (Polyacrylamide/C13-14 isoparaffin/Laureth-7- SEPPIC	2.00 %
E	SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/Ethylparaben/Propylparaben/Butylparaben SEPPIC)	0.50 %
	Parfum	0.20 %

25

Mode opératoire : Chauffer la phase B à 85°C. Ajouter le MONTANOV® 202 (écaillles) et agiter jusqu'à fusion complète de celui-ci. Ajouter la phase C sans la chauffer préalablement. Homogénéiser avec l'émulseur. Démarrer le refroidissement très doucement. A 70°C, introduire le SEPIGEL. A 60°C arrêter l'émulseur, faire le vide et poursuivre le refroidissement sous agitation lente. Vers 30°C introduire les constituants de la phase E.

**Exemple 2: Gel crème antibrillance pour peaux grasses ou mixtes****FORMULE :**

5	A	SEPIGEL® 305 (Polyacrylamide/C13-14 isoparaffin/Laureth7 - SEPPIC)	3.50 %
		PELEMOL® 89 (Octyl isononanoate - PHOENIX)	5.00 %
		MICROPEARL® M305 ((crosslinked polymethyl methacrylate - SEPPIC)	1.00 %
10		Eau	q.s..p 100 %
	B	Composition A	4.00 %
		SEPICIDE® HB (Phenoxyethanol/Methylparaben/Ethylparaben/Propylparaben/Butylparaben	0.30 %
15		SEPPIC)	
		SEPICIDE® CI (Imidazolidinyl urea - SEPPIC)	0.20 %
		Parfum	0.10 %
20	C	CAPIGEL® 98 (Acrylates copolymer - SEPPIC)	1.00 %
		Eau	10.00 %

25 **Mode opératoire :** Introduire le MICROPEARL® M305 dans le PELEMOL®, ajouter le SEPIGEL® 305 puis monter le gel avec de l'eau. Ajouter ensuite la composition A puis tous les autres constituants de la phase B. Ajouter ensuite le CAPIGEL® 98 préalablement dilué dans l'eau. Ajuster le pH vers 7.

**Exemple 3: Nettoyant purifiant pour peaux grasses à tendance acnéique****FORMULE**

30	Eau	q.s..p 100 %
	METOLOSE® 65SH4000 (hydroxypropyl methylcellulose - SEPPIC)	1.00 %
	BASE NACRANTE 9578	10.00 %

(Sodium laureth sulfate/Cocamide DEA/ Glycol Stéarate - SEPPIC)

**PROTEOL® OAT**

(Sodium lauroyl oat aminoacids - SEPPIC)

Composition A 2.00 %

5 CAPIGEL® 98 2.00 %

(Acrylates copolymer - SEPPIC)

Eau 10.00 %

Parfum 0.20 %

SEPICIDE® HB 0.20 %

10 (Phenoxyethanol/Methylparaben/Ethylparaben/Propylparaben/Butylparaben - SEPPIC)

Trometamol qs pH 7,2

15 Mode opératoire : Disperser la METOLOSE dans l'eau chaude vers 70 - 75°C et laisser refroidir. Vers 30°C, ajouter sous agitation, la base nacrante, le proteol OAT puis la composition A. Ajouter ensuite l'acrylate copolymère préalablement dispersé dans les 10% d'eau. Agiter puis introduire le parfum et le conservateur. Neutraliser la formule au pH désiré.

**Exemple 4: Crème hydratante pour peaux grasses**

FORMULE

20 MONTANOV® 68 5 %

cétylstéaryl octanoate: 8 %

Composition A 2 à 4 %

Eau q.s.p 100 %

Composé de l'exemple 1: 0,6 %

25 MICROPEARL® M100 : 3.0%

Mucopolysaccharides 5 %

SEPICIDE® HB 0.8 %

Parfum 0.3 %

30 **Exemple 5: Baume après-rasage apaisant sans alcool**

FORMULE

Composition A 2 à 4 %

LANOL® 99 2 %

huile d'amandes douces 0.5 %

5	eau	q.s.p 100 %
	composé de l'exemple 1:	3 %
	SEPICIDE® HB	0.3 %
	SEPICIDE® CI	0.2 %
	parfum	0,4 %
	(Le LANOL® 99 est de l'isononyl isononanoate commercialisé par la Société SEPPIC)	

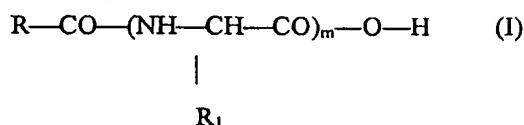
**Exemple 6: Crème aux AHA pour peaux sensibles**

**FORMULE**

10	Composition A	2 %
	aspartate de magnésium et de potassium	0,002% à 0,5 %
	LANOL® 99	2 %
	MONTANOV® 68	5.0%
15	eau	q.s.p. 100 %
	composé de l'exemple 1	1,50 %
	triéthylamine	0,9 %
	SEPICIDE® HB	0,3 %
	SEPICIDE® CI	0,2 %
20	parfum	0,4 %

## REVENDICATIONS

1. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) :



ou ses sels topiquement acceptables,

10 dans laquelle R représente la chaîne caractérisante d'un acide gras, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comportant de 3 à 30 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente une chaîne caractérisante d'un acide aminé et m est compris entre 1 et 5, et les constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins (II).

15 2. Composition telle que définie à la revendication 1, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R-CO comporte de 7 à 22 atomes de carbone et représente notamment l'un des radicaux hexanoyle, heptanoyle, octanoyle (capryloyle), décanoyle (caproyle), undécylèneoyle, dodécanoyle (lauroyle), tétradécanoyle (myristyle), hexadécanoyle (palmitoyle), octadécanoyle (stéaryl), eicosanoyle (arachidoyle), 20 docosanoyle (behènoyle), octodécenoyle (oléyle), éicosènoyle (gadoloye), docosènoyle (érucyle), octadécadiènoyle (linolèneoyle).

3. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, pour laquelle, dans la formule (I), le fragment R-CO (I) comporte de 7 à 12 atomes de carbone.

25 4. Composition définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour laquelle, dans la formule (I), R<sub>1</sub> représente la chaîne caractérisante de la glycine, de l'alanine, de l'acide glutamique ou de l'acide aspartique.

30 5. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle l'extrait et/ou la teinture de matières premières végétales riches en tannins est choisi parmi les extraits de rathania, de thé, de cannelle, de saules, de harmamelis

6. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle l'extrait et/ou la teinture de matières premières végétales riches en tannins est un extrait de cannelle.

7. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que lorsque la composition ne comprend qu'un seul composé de formule (I), m est égal à 1 et lorsque la composition comprend un mélange de composés de formule (I), le degré moyen de condensation des acides aminés N-acylés dans ce mélange est inférieur à 2.

8. Composition telle que définie à la revendication 3, comprenant de 15 % à 60 % en poids d'au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels topiquement acceptables, et de 0,1% à 10% en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou une teinture de matières premières végétales riches en tannins.

9. Composition telle que définie à la revendication 8, comprenant de 20 % à 40 % en poids d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, le fragment R-CO représente un radical octanoyle et m est égal à 1 et de 0,50 % à 5 % en poids de constituants d'un extrait de cannelle.

10. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 9 comprenant en outre de 0,1 % à 10 % en poids d'aspartate de magnésium et de potassium.

11. Composition telle que définie à la revendication 10, comprenant de 4% à 20% d'acide lauroyl glutamique, de 4% à 20% d'acide lauroyl aspartique, de 2% à 8% de lauroyl glycine et de 2% à 8% de lauroyl alanine, de 0,5 % à 5 % en poids de constituants d'un extrait de cannelle et de 0,5% à 5% d'aspartate mixte de magnésium et de potassium.

12. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient en outre du gluconate de zinc.

13. Utilisation de la composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 12 en cosmétique.

14. Utilisation selon la revendication 13 pour apaiser et/ou protéger les peaux sensibles, pour hydrater les peaux sèches, et/ou pour ralentir le vieillissement de la peau, et/ou traiter le cuir chevelu.

15. Utilisation selon la revendication 13 pour désinfecter la peau et les muqueuses.

16. Utilisation selon la revendication 13 pour traiter les peaux à tendance acnéique.

17. Formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que définie par l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables.

18. Formulation telle que définie à la revendication 17 sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

19. Formulation telle que définie à la revendication 17, sous forme d'une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

20. Formulation telle que définie à la revendication 17 sous forme d'une formule moussante ou un shampooing antipelliculaire.

21. Formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,001 à 6 % en poids d'au moins un composé de formule (I) et de 0,00005% à 1% en poids de constituants d'un extrait (II) de matières premières végétales riches en tannins.

22. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 19, comprenant comme principe actif de 0,5 % à 2 % en poids d'un composé de formule (I)<sub>1</sub>



de 0,05 % à 0,2 % en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis.

23. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 22 comprenant en outre 0,025% à 0,2% de gluconate de zinc.

24. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 21, comprenant comme principe actif de 0,001 % à 0,005 % en poids d'un composé de; formule (I)<sub>1</sub>



de 0,0001 % à 0,005% en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis.

25. Formulation cosmétique telle que définie à la revendication 24 comprenant de 0,0001 % à 0,0005% de gluconate de zinc.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. 1st Application No  
PCT/FR 98/01313

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K7/48 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 8502 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-009468 XP002054545 & JP 59 207994 A (LION CORP.) see abstract ---	1-4, 8
L	STN, Serveur de bases de données, XP002054544 Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, vol 127, AN=336470 abstract & JP 09 255518 A (NOEVIR K.K.)	1-5, 8, 13-22, 24
X, P	---	1-5, 8, 13-22, 24
A	EP 0 595 694 A (L'OREAL) 4 May 1994 see example 3 ---	1-25 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 1998

Date of mailing of the international search report

13/11/1998

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/FR 98/01313	

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 1 583 842 A (BIOREC) 5 December 1969 see example 4 ---	1-25
A	US 5 571 503 A (MAUSNER) 5 November 1996 see the whole document ---	1-25
A	WO 92 21318 A (GIVAUDAN-LAVIROTTE) 10 December 1992 cited in the application see examples 1,2 ---	1-25
A,P	FR 2 746 008 A (THOREL) 19 September 1997 see the whole document -----	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 Intern'l Application No  
**PCT/FR 98/01313**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 595694	A 04-05-1994	FR 2697159 A AT 141500 T CA 2108804 A DE 69304172 D DE 69304172 T ES 2093385 T JP 2774926 B JP 7010739 A US 5431912 A US 5587171 A		29-04-1994 15-09-1996 23-04-1994 26-09-1996 06-03-1997 16-12-1996 09-07-1998 13-01-1995 11-07-1995 24-12-1996
FR 1583842	A 05-12-1969	AT 304765 B AT 294797 B BE 732372 A CA 945174 A CH 500947 A DE 1922193 A DK 128650 B DK 131544 B GB 1206386 A NL 6906745 A SE 369073 B SE 384133 B US 3857950 A US 3908018 A		15-12-1972 15-11-1971 30-10-1969 09-04-1974 31-12-1970 04-12-1969 10-06-1974 04-08-1975 23-09-1970 05-11-1969 05-08-1974 26-04-1976 31-12-1974 23-09-1975
US 5571503	A 05-11-1996	NONE		
WO 9221318	A 10-12-1992	FR 2676922 A AT 115851 T CA 2110593 A DE 69200959 D DE 69200959 T EP 0586501 A ES 2065780 T JP 2705848 B JP 7502010 T US 5458881 A		04-12-1992 15-01-1995 10-12-1992 02-02-1995 11-05-1995 16-03-1994 16-02-1995 28-01-1998 02-03-1995 17-10-1995
FR 2746008	A 19-09-1997	NONE		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 98/01313

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K7/48 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE WPI Week 8502 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-009468 XP002054545 & JP 59 207994 A (LION CORP.) voir abrégé ---	1-4, 8
L	STN, Serveur de bases de données, XP002054544 Karlsruhe, DE, Fichier Chemical Abstracts, vol 127, AN=336470 * résumé * & JP 09 255518 A (NOEVIR K.K.) ---	1-5, 8, 13-22, 24
X, P	& JP 09 255518 A (NOEVIR K.K.) ---	1-5, 8, 13-22, 24
A	EP 0 595 694 A (L'OREAL) 4 mai 1994 voir exemple 3 ---	1-25 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/11/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 98/01313

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 1 583 842 A (BIOREC) 5 décembre 1969 voir exemple 4 ---	1-25
A	US 5 571 503 A (MAUSNER) 5 novembre 1996 voir le document en entier ---	1-25
A	WO 92 21318 A (GIVAUDAN-LAVIROTTE) 10 décembre 1992 cité dans la demande voir exemples 1,2 ---	1-25
A,P	FR 2 746 008 A (THOREL) 19 septembre 1997 voir le document en entier ----	1-25

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doms	Internationale No
PCT/FR 98/01313	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 595694	A 04-05-1994	FR AT CA DE DE ES JP JP US US	2697159 A 141500 T 2108804 A 69304172 D 69304172 T 2093385 T 2774926 B 7010739 A 5431912 A 5587171 A	29-04-1994 15-09-1996 23-04-1994 26-09-1996 06-03-1997 16-12-1996 09-07-1998 13-01-1995 11-07-1995 24-12-1996
FR 1583842	A 05-12-1969	AT AT BE CA CH DE DK DK GB NL SE SE US US	304765 B 294797 B 732372 A 945174 A 500947 A 1922193 A 128650 B 131544 B 1206386 A 6906745 A 369073 B 384133 B 3857950 A 3908018 A	15-12-1972 15-11-1971 30-10-1969 09-04-1974 31-12-1970 04-12-1969 10-06-1974 04-08-1975 23-09-1970 05-11-1969 05-08-1974 26-04-1976 31-12-1974 23-09-1975
US 5571503	A 05-11-1996	AUCUN		
WO 9221318	A 10-12-1992	FR AT CA DE DE EP ES JP JP US	2676922 A 115851 T 2110593 A 69200959 D 69200959 T 0586501 A 2065780 T 2705848 B 7502010 T 5458881 A	04-12-1992 15-01-1995 10-12-1992 02-02-1995 11-05-1995 16-03-1994 16-02-1995 28-01-1998 02-03-1995 17-10-1995
FR 2746008	A 19-09-1997	AUCUN		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**